

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年10 月13 日 (13.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/094885 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 45/00, 31/522, A61P 3/00,  
19/02, 19/04, 21/00, 29/00, 43/00 // C07D 473/06, 473/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/006033

(22) 国際出願日: 2005 年3 月30 日 (30.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-097422 2004 年3 月30 日 (30.03.2004) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和▲醗  
▼酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁  
目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 加瀬 廣 (KASE,  
Hiroshi) [JP/JP]. ▲高▼橋 勇美 (TAKAHASHI, Isami)  
[JP/JP]. 九里 俊二 (KUNORI, Shunji) [JP/JP]. 小林  
実 (KOBAYASHI, Minoru) [JP/JP]. 塩崎 静男 (SH-  
IOZAKI, Shizuo) [JP/JP]. 白倉 史郎 (SHIRAKURA,  
Shiro) [JP/JP].(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護  
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

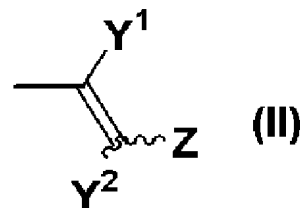
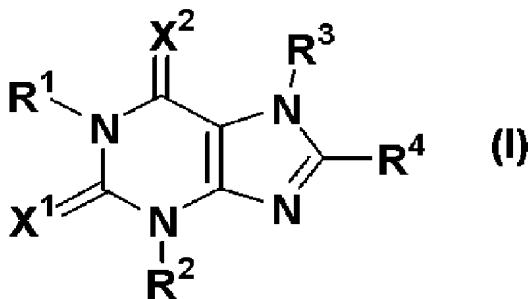
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE AND/OR THERAPEUTIC AGENT FOR DISEASE ACCOMPANIED BY CHRONIC MUSCLE/SKELETON PAIN

(54) 発明の名称: 慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤

(57) Abstract: A preventive and/or therapeutic agent for diseases accompanied by a chronic muscle/skeleton pain, which contains as an active ingredient either a compound having antagonistic activity against an adenosine A<sub>2A</sub> receptor, such as, e.g., a xanthine derivative represented by the following formula (I) (wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and R<sup>3</sup> are the same or different and each represents hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, or lower alkynyl; R<sup>4</sup> represents cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>, or the following formula (II); and X<sup>1</sup> and X<sup>2</sup> are the same or different and each represents oxygen or sulfur), or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. (I) (II)(57) 要約: 例えば下記式(I) (式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、R<sup>4</sup>はシクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>または下記式(II)を表し、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す) で表されるキサンチン誘導体等のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤を提供する。

WO 2005/094885 A1

## 明 細 書

慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤に関する。

背景技術

[0002] 慢性筋骨格痛 (Musculoskeletal Pain) は、筋骨格 (例えば筋肉、腱、靱帯、腱の付着部、それらが隣接する軟組織等) におけるうずく痛み、圧痛、硬直等により特徴づけられる慢性の疼痛であり、慢性筋骨格痛を呈する疾患としては、例えば線維筋痛症 (FMS; Fibromyalgia Syndrome)、線維筋痛症に関連する疾患等が知られている [メルク・インデックス、第17版、59章および108章、アナリス・オブ・ファルマコセラピー (Ann. Pharmacother.)、第121巻、p.953-959 (1994年) 等]。

[0003] 全身性慢性疼痛である線維筋痛症については、未だ発症原因および病態生理に関して十分な解明がなされていないが [エキスパート・オピニオン・オン・インベスティゲーショナル・ドラッグズ (Expert Opin. Investig. Drugs)、第11巻、p.1437-1445 (2002年)]、痛みを感じる限界点 (痛覚閾値) が低く、米国リウマチ学会の指針 (米国リウマチ学会分類基準1990年; American College of Rheumatology 1990 Criteria for The Classification of Fibromyalgia) によると、広範囲にわたる体の痛みが3ヶ月以上続き、首や手足等の指定部位18カ所のうち押すと痛みがある箇所が11カ所以上ある場合、この病気と診断される [アースライティス・アンド・リ्यूマチズム (Arthritis Rheum.)、第33巻、p.160-172 (1990年)]。さらに、こわばり感、倦怠感、疲労感、体力消耗、睡眠障害、抑うつ状態、不安箇所、自律神経失調、頭痛、過敏性腸炎、微熱、ドライアイ等が伴う場合もある。他覚的所見としては「特異的圧痛点」(ツボのようなもの) を押して診断されるが、全身が痛む時にはどこを押しても痛く、はっきりしない場合もある (メルク・インデックス、第17版、59章)。米国では、患者が人口の2~9%に達する一般的な病気で、20~50歳の女性に多く発病する [カレント・オピニオン・イン・サイキアトリー (Curr. Opin. Psychiatry)、第13巻、p.623-628 (2000年)、アースライティス・アンド・リ्यूマチズム (Arthritis Rheum.)、第39巻、p.19-28 (1990年)]。また、これらの治療

に鎮痛剤、非ステロイド系抗炎症剤、筋弛緩剤、アミトリプチリン (amitriptyline) 等の三環系の抗うつ剤、SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) 等の抗うつ剤等が用いられている。しかしながら、鎮痛剤および非ステロイド系抗炎症剤では効果がみられないことが多く、筋弛緩剤では高用量で限られた効果を示すことがあるが副作用が著しく、三環系の抗うつ剤、SSRI 等では限られた患者に適度の効果が見られるものの、循環器系や抗コリン様副作用により使用が限定され、未だ有効な治療法は見つっていない[エキスパート・オピニオン・オン・インベスティゲーショナル・ドラッグズ (Expert Opin. Investig. Drugs)、第11巻、p.1437-1445 (2002年)、アーカイブス・オブ・インターナル・メディシン (Arc. Intern. Med.)、第156巻、p.1047-1052 (1996年)、アナリス・オブ・ファルマコセラピー (Ann. Pharmacother.)、第36巻、p.707-712 (2002年)、アースライティス・アンド・リウマチズム (Arth. Rheum.)、第33巻、p.1132 (1990年)]。

- [0004] また、線維筋痛症に関連する疾患としては、例えば結合組織炎 (Fibrositis)、慢性疲労症 (CFS; Chronic Fatigue Syndrome)、筋筋膜疼痛症 (MFPS; Myofascial Pain Syndrome)、びまん性筋筋膜疼痛症 (Diffuse Myofascial Pain Syndrome)、全身性結合組織炎 (Generalized Fibrositis)、軟組織リウマチ (Soft Tissue Rheumatism)、非関節リウマチ (Non-articular Rheumatism)、慢性関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis)、原発性線維痛症 (PFS; Primary Fibromyalgia Syndrome)、二次性線維筋痛症 (Concomitant Fibromyalgia Syndrome)、特発性筋肉疼痛症 (Idiopathic Muscle Pain Syndrome)、慢性広範囲筋骨格痛 (Chronic Widespread Musculoskeletal Pain)、腰痛 (Lower Back Pain)、線維筋痛症を伴うライム病 (Lyme Disease)、全身性腱筋障害 (Generalized Tendomyopathy)、顎関節症 (TMJD; Temporomansibular Joint Disorder) 等が知られている。これら線維筋痛症に関連する疾患は、いずれも線維筋痛症と同じまたは類似の慢性の筋骨格疼痛を呈する疾患であり、それぞれの定義、診断基準等が提唱されてはいるものの、線維筋痛症と臨床的に明確に区別されるには至っておらず、重複または関連して発症することもある[メルク・インデックス、第17版、59章および108章、アナリス・オブ・ファルマコセラピー (Ann. Pharmacother.)、第121巻、p.953-959 (1994年)]。

[0005] 一方、例えばキサンチン誘導体、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体、[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体等、多くの化合物が、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物として知られている(例えばUS 5,484,920、US 5,703,085、WO 92/06976、WO 94/01114、US 5,565,460、WO 98/42711、WO 00/17201、WO 99/43678、WO 99/26627、WO 01/92264、WO 99/35147、WO 00/13682、WO 00/13681、WO 00/69464、WO 01/40230、WO 01/02409、WO 01/02400、EP 1054012、WO 01/62233、WO 01/17999、WO 01/80893、WO 02/14282、WO 01/97786、WO 03/032996、WO 03/048163、WO 03/049164、WO 03/049165等)。しかし、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、例えば線維筋痛症(FMS; Fibromyalgia Syndrome)、線維筋痛症に関連する疾患等の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療に有効であることは知られていない。

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の目的は、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤を提供することにある。

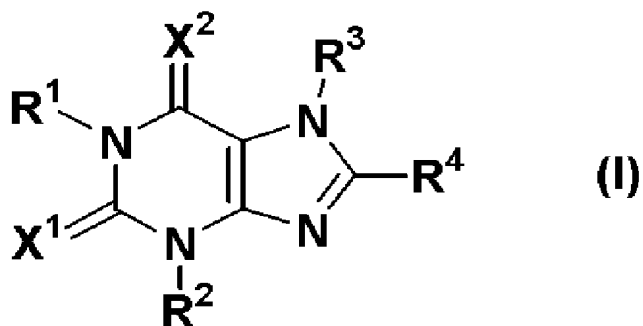
### 課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、以下の(1)～(37)に関する。

(1) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

(2) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、キサンチン誘導体である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

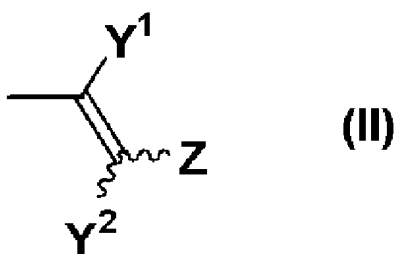
(3) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(I)  
[化1]



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、

R<sup>4</sup>はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$  (式中、R<sup>5</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、nは0～4の整数を表す) または式(II)

[化2]



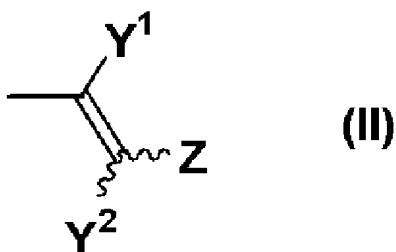
(式中、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、Zは置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表し、

X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す]で表されるキサントシン誘導体である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0008] (4) X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>が酸素原子である上記(3)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

(5) R<sup>4</sup>が式(II)

[化3]

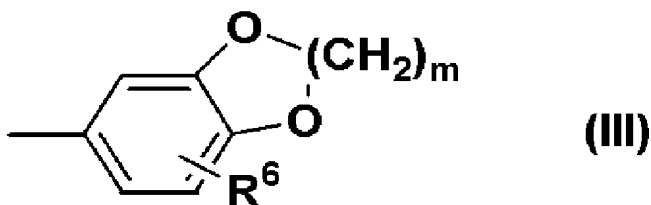


(式中、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>およびZはそれぞれ前記と同義である)である上記(3)または(4)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

(6) Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>が水素原子である上記(5)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

(7) Zが置換もしくは非置換のアリールまたは式(III)

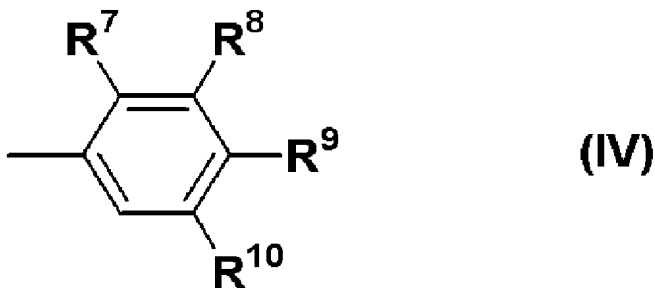
[化4]



(式中、R<sup>6</sup>は水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、mは1～3の整数を表す)である上記(5)または(6)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0009] (8) Zが式(IV)

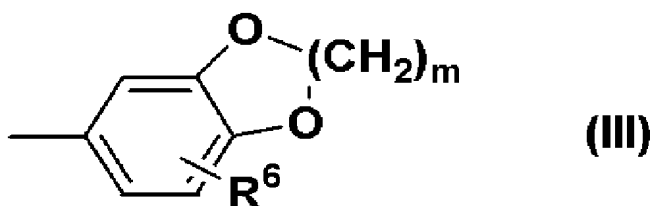
[化5]



(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>の少なくとも一つは低級アルキルまたは低級アルコキシを表し

、それ以外は水素原子を表し、 $R^{10}$ は水素原子または低級アルキルを表す)または式  
(III)

[化6]



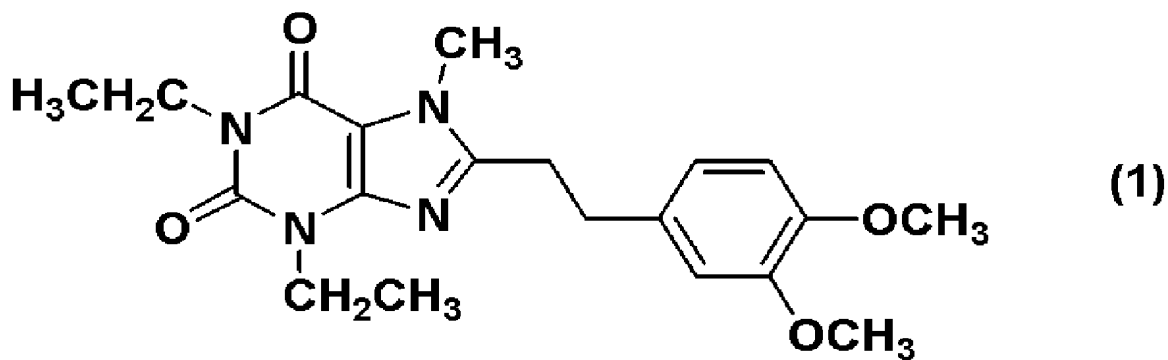
(式中、 $R^6$ および $m$ はそれぞれ前記と同義である)である上記(5)または(6)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0010] (9)  $R^1$ および $R^2$ がエチルである上記(3)～(8)のいずれかに記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

(10)  $R^3$ がメチルである上記(3)～(9)のいずれかに記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

(11) アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する化合物が式(1)

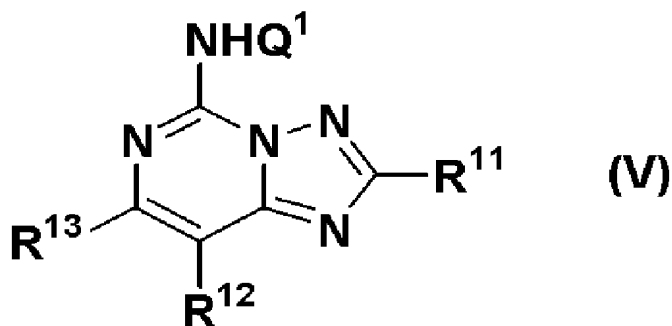
[化7]



で表される化合物である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0011] (12) アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する化合物が式(V)

[化8]



[式中、 $R^{11}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

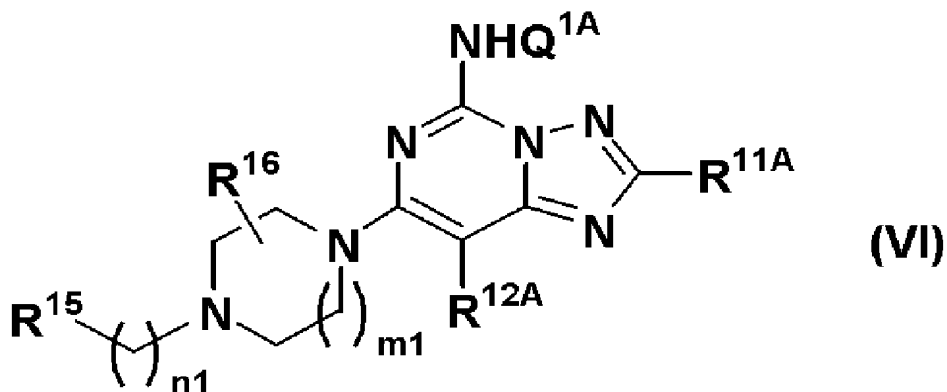
$R^{12}$ は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

$R^{13}$ は水素原子、ハロゲンまたは $-WR^{14}$  (式中、 $W$ は $-O-$ または $-S-$ を表し、 $R^{14}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表し、

$Q^1$ は水素原子または3, 4-ジメトキシベンジルを表す]で表される化合物(例えば、5-アミノ-7-(4-ベンゾピペラジニル)-2-(2-フリル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン等)である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0012] (13) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が式(VI)

[化9]



[式中、 $R^{11A}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複



素環基を表し、

$R^{12A}$ は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$n_1$ および $m_1$ は同一または異なって0～4の整数を表し、

$Q^{1A}$ は水素原子または3, 4-ジメトキシベンジルを表し、

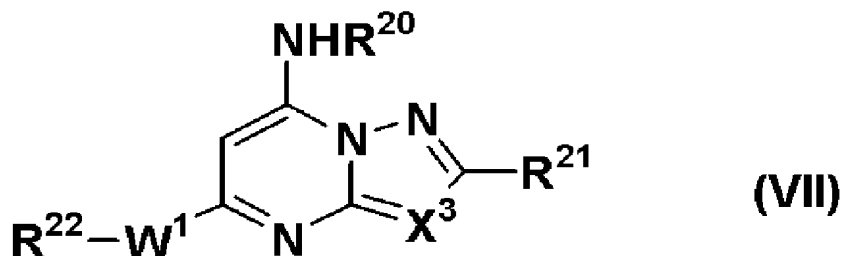
$R^{15}$ は水素原子、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基または $-CR^{17}R^{18}R^{19}$  (式中、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ および $R^{19}$ は同一または異なって水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表すか、または $R^{18}$ と $R^{19}$ が隣接する炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の炭素環を形成する)を表し、

$R^{16}$ は水素原子、ハロゲン、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルキルを表す]で表される化合物(例えば、5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン、5-アミノ-2-(2-フリル)-7-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルプロピル)ピペラジニル][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン等)である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

- [0013] (14)  $R^{15}$ が $-CR^{17A}R^{18A}R^{19A}$  (式中、 $R^{17A}$ はヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたはイミダゾ[1,2-a]ピリジニルを表し、 $R^{18A}$ および $R^{19A}$ は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表すか、または $R^{18A}$ と $R^{19A}$ が隣接する炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の炭素環を形成する)である上記(13)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

(15) アデノシン<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が式(VII)

[化10]



[式中、 $R^{20}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表し、

$R^{21}$ は置換もしくは非置換の複素環基を表し、

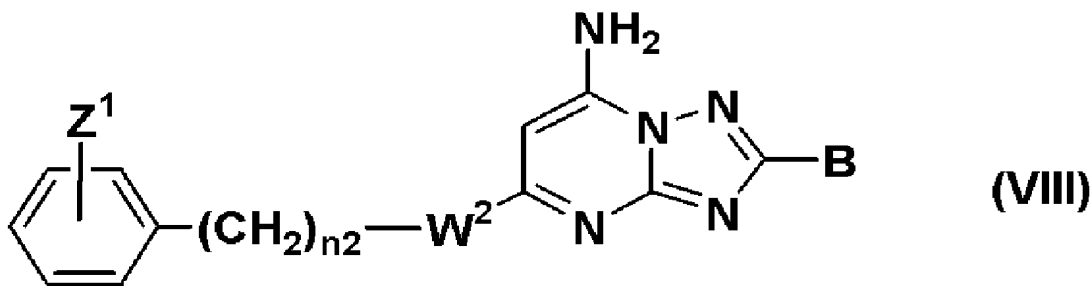
$R^{22}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

$W^1$ は単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または $-NR^{23}-$ （式中、 $R^{23}$ は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す）を表し、

$X^3$ は窒素原子または $CR^{24}$ （式中、 $R^{24}$ は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す）を表す]で表される化合物である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0014] (16) アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する化合物が式(VIII)

[化11]



(式中、Bはフリルまたはチエニルを表し、

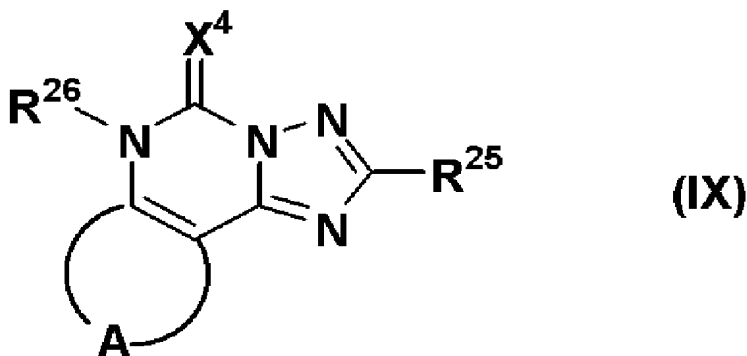
$W^2$ は単結合、 $-O-$ または $-S-$ を表し、

$Z^1$ は水素原子、ハロゲンまたは置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、

n2は0～5の整数を表す)で表される化合物である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0015] (17) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が式(IX)

[化12]



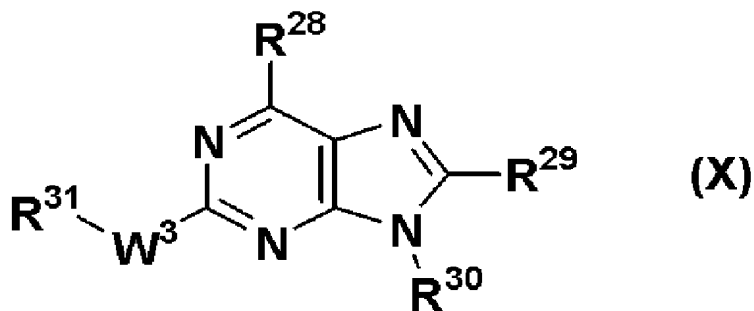
[式中、R<sup>25</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R<sup>26</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、X<sup>4</sup>は酸素原子、硫黄原子またはNR<sup>27</sup>(式中、R<sup>27</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)を表し、

Aは隣接する2個の炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成する]で表される化合物である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0016] (18) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(X)

[化13]



(式中、R<sup>28</sup>は水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R<sup>29</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

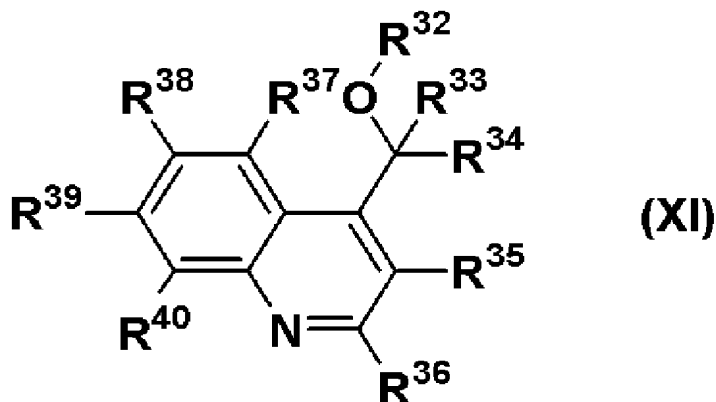
R<sup>30</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R<sup>31</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、

W<sup>3</sup>は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表す)で表される化合物である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0017] (19) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XI)

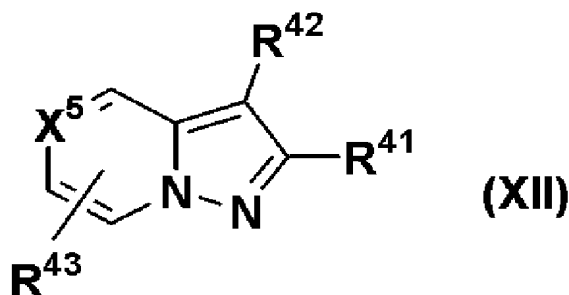
[化14]



(式中、 $R^{32}$ は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 $R^{33}$ および $R^{34}$ は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{39}$ および $R^{40}$ は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)で表される化合物である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0018] (20) アデノシンA<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XII)

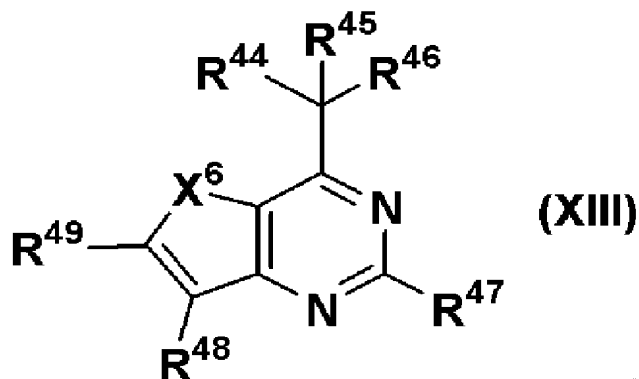
[化15]



(式中、 $R^{41}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $R^{42}$ は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 $R^{43}$ はヒドロキシ、ハロゲンまたは置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、 $X^5$ は窒素原子またはCHを表す)で表される化合物(例えば、3-[2-(チアゾール-2-イルメチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-6-イル]-2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン等)である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0019] (21) アデノシンA<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XIII)

[化16]



(式中、 $R^{44}$ および $R^{45}$ は同一または異なって水素原子、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換のアリールを表すか、または $R^{44}$ と $R^{45}$ が一緒になってオキソ、ヒドロキシイミノ、イミノまたはヒドラゾノを形成し、

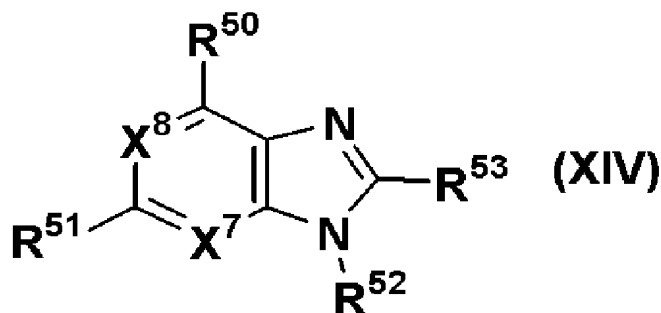
$R^{46}$ は置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、

$R^{47}$ 、 $R^{48}$ および $R^{49}$ は同一または異なってヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、

$X^6$ は酸素原子または硫黄原子を表す)で表される化合物である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0020] (22) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XIV)

[化17]



(式中、 $R^{50}$ は水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキルま

たは置換もしくは非置換のアミノを表し、

$R^{51}$ は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換のアミノを表し、

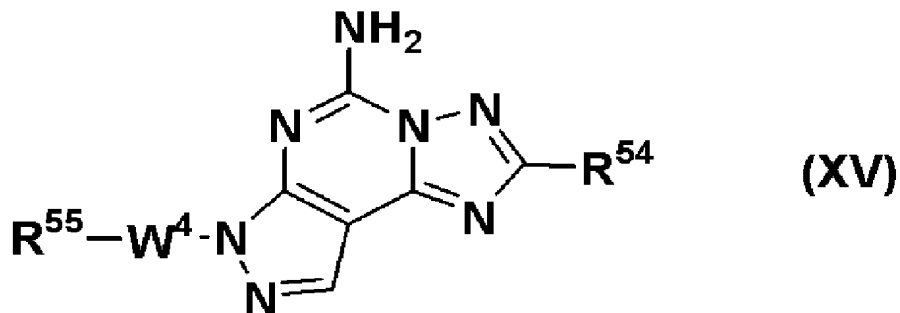
$R^{52}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^{53}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$X^7$ および $X^8$ は同一または異なって窒素原子またはCHを表す)で表される化合物(例えば5-[6-アミノ-8-(3-フルオロフェニル)-9H-9-プリニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリミジン等)である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0021] (23) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XV)

[化18]



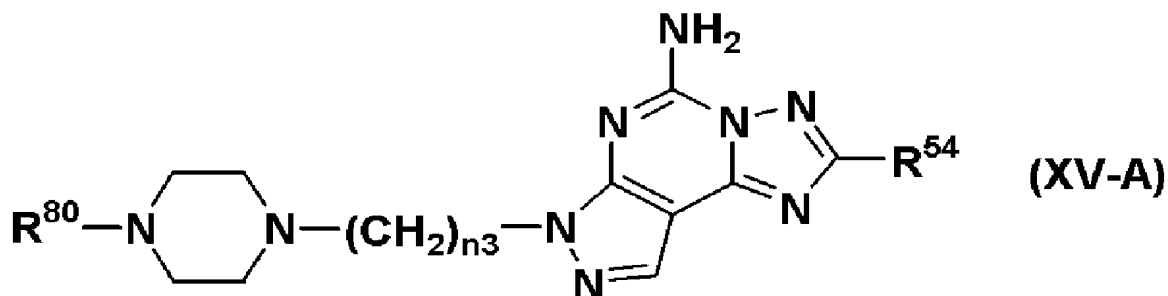
(式中、 $R^{54}$ は置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^{55}$ は置換もしくは非置換の低級アルキルを表し、

$W^4$ は単結合または $-C(=O)-$ を表す)で表される化合物である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0022] (24) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XV-A)

[化19]



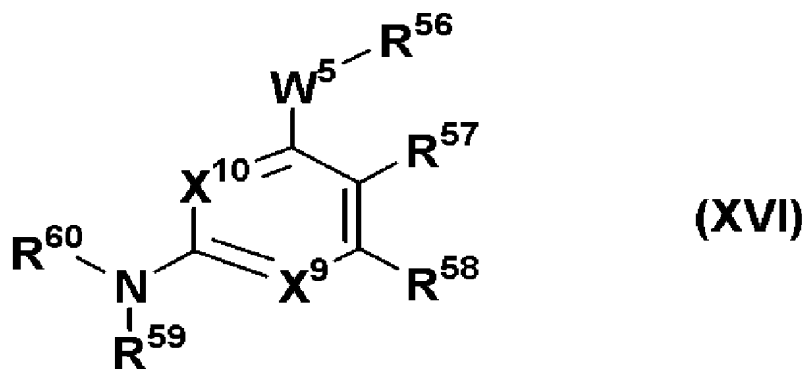
(式中、 $R^{54}$ は前記と同義であり、

$n_3$ は1～4の整数を表し、

$R^{80}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)で表される化合物(例えば5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-{4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ピペラジニル}エチル)ピラゾロ[4,3-e]-1,2,4-トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン等)である  
上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0023] (25) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XVI)

[化20]



[式中、 $R^{56}$ は水素原子、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、

$R^{57}$ は水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、



$R^{58}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

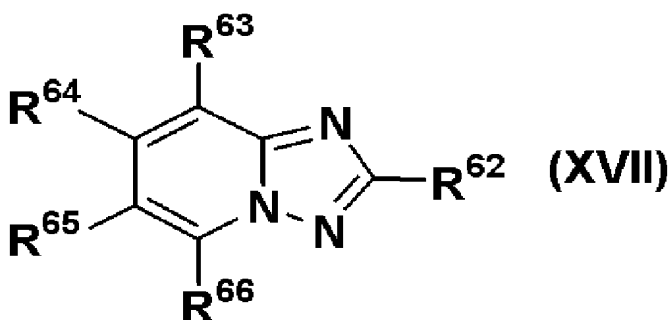
$R^{59}$ および $R^{60}$ は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$W^5$ は単結合、 $-S-$ 、 $-N(R^{61})-$  (式中、 $R^{61}$ は水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ または $-\text{O}-$ を表し、

$X^9$ および $X^{10}$ は同一または異なって窒素原子またはCHを表す]で表される化合物である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0024] (26) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XVII)

[化21]



(式中、 $R^{62}$ は置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

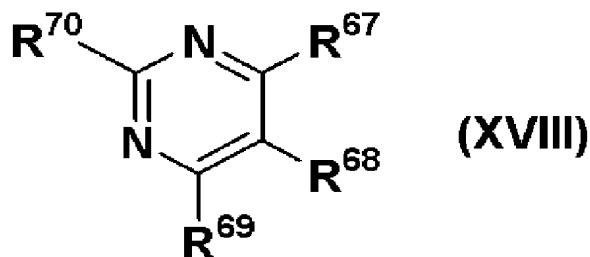
$R^{63}$ および $R^{65}$ は同一または異なって水素原子、シアノまたはフェニルスルホニルを表し、

$R^{64}$ は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換のアミノを表し、

$R^{66}$ は置換もしくは非置換のアミノを表す)で表される化合物(例えば2-(4,5-ジヒドロフラン-2-イル)-7-m-トリル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イルアミン等)である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0025] (27) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XVIII)

[化22]



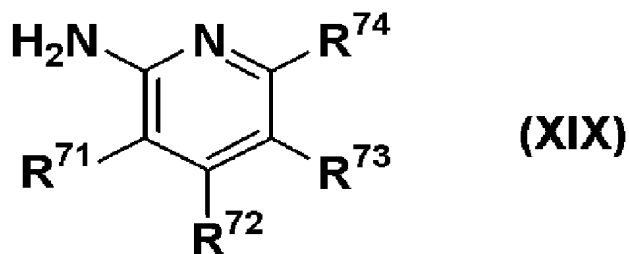
(式中、R<sup>67</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R<sup>68</sup>は置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R<sup>69</sup>およびR<sup>70</sup>は同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換のアミノを表す)で表される化合物である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0026] (28) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XIX)

[化23]



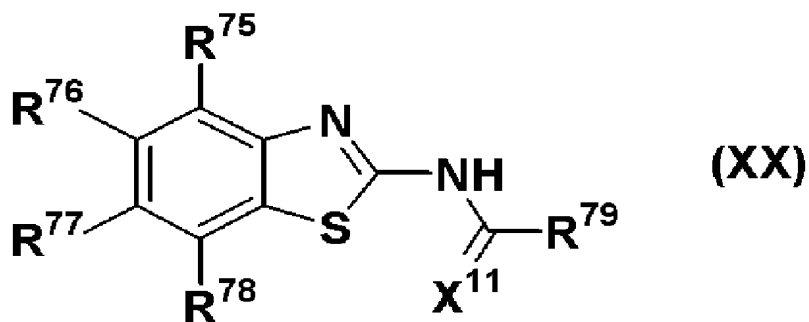
(式中、R<sup>71</sup>はシアノ、カルボキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルを表し、

R<sup>72</sup>は水素原子、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

R<sup>73</sup>およびR<sup>74</sup>は同一または異なって置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)で表される化合物である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0027] (29) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XX)

[化24]



[式中、 $R^{75}$ は水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、ベンジルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、

$R^{76}$ および $R^{77}$ は同一または異なってヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、

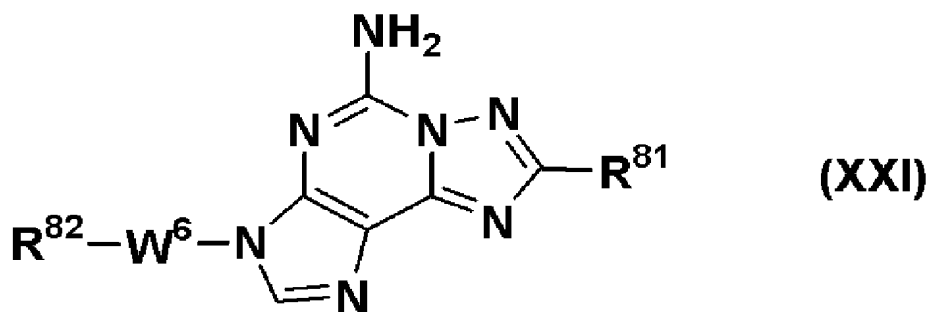
$R^{78}$ は水素原子、ハロゲン、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

$-C(=X^{11})-$ は $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ または $-CH_2-$ を表す]で表される化合物である上記(1)

[0028] (30) アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する化合物が、(-)-(11S,2'R)- $\alpha$ -2-ペリジニル-2,8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリンメタノールである上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

(31) アデノシン $A_{2A}$ 受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XXI)

[化25]



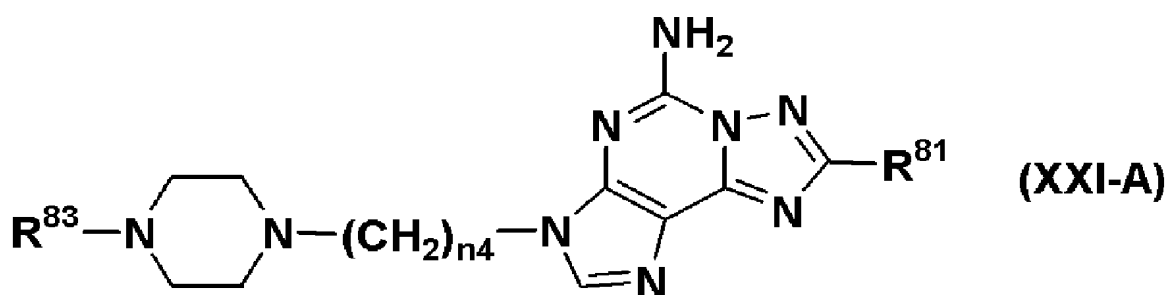
(式中、 $R^{81}$ は置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

$W^6$ は単結合または $-C(=O)-$ を表し、

$R^{82}$ は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す)

である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0029] (32) アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(XXI-A)  
[化26]



(式中、 $R^{81}$ は前記と同義であり、

$n_4$ は1～4の整数を表し、

$R^{83}$ は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)で表される化合物(例えば5-アミノ-2-(2-フリル)-7-(2-{4-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]ピペラジニル}エチル)イミダゾ[4,3-e]-1,2,4-トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン等)で表される化合物である上記(1)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0030] (33) 慢性筋骨格痛を呈する疾患が線維筋痛症である上記(1)～(32)のいずれかに記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

(34) 慢性筋骨格痛を呈する疾患が線維筋痛症に関連する疾患である上記(1)～(32)のいずれかに記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

(35) 線維筋痛症に関連する疾患が、結合組織炎、慢性疲労症、筋筋膜疼痛症、びまん性筋筋膜疼痛症、全身性結合組織炎、軟組織リウマチ、非関節リウマチ

、慢性関節リウマチ、原発性線維筋痛症、二次性線維筋痛症、特発性筋肉疼痛症、慢性広範囲筋骨格痛、腰痛、線維筋痛症を伴うライム病、全身性腱筋障害および顎関節症から選ばれる疾患である上記(34)記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[0031] (36) アデノシンA<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療方法。

(37) 慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤の製造のための、アデノシンA<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

#### 発明の効果

[0032] 本発明により、アデノシンA<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤が提供される。

#### 図面の簡単な説明

[0033] [図1]酸性生理食塩液誘発痛覚過敏モデルにおける化合物2による痛覚過敏の改善効果を示したものである。縦軸は痛覚閾値(g)、横軸は化合物2または溶媒投与後の経過時間(分)を表す。

[図2]酸性生理食塩液誘発痛覚過敏モデルにおける化合物2による痛覚過敏の発症抑制効果を示したものである。縦軸は痛覚閾値(g)、左の棒グラフは溶媒投与群、右の棒グラフは化合物2投与群でのそれぞれの結果を表す。

#### 符号の説明

[0034] 図1

—◆—:化合物2投与群(10 mg/kg)

—●—:化合物2投与群(5 mg/kg)

—○—:溶媒投与群

発明を実施するための最良の形態

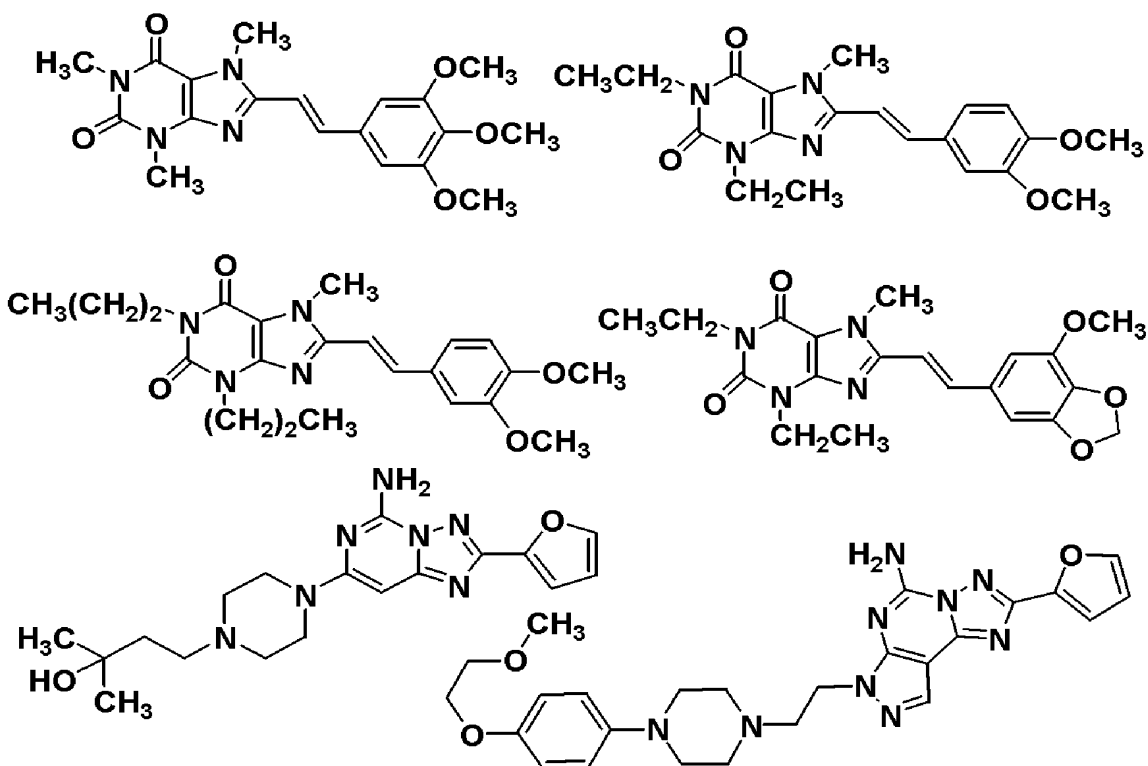
[0035] 本発明で予防または治療される慢性筋骨格痛を呈する疾患 (Musculoskeletal Pain Syndromes) としては、例えば線維筋痛症 (FMS; Fibromyalgia Syndrome)、線維筋痛症に関連する疾患等があげられ、線維筋痛症に関連する疾患としては、例えば結合組織炎 (Fibrositis)、慢性疲労症 (CFS; Chronic Fatigue Syndrome)、筋筋膜疼痛症 (MFPS; Myofascial Pain Syndrome)、びまん性筋筋膜疼痛症 (Diffuse Myofascial Pain Syndrome)、全身性結合組織炎 (Generalized Fibrositis)、軟組織リウマチ (Soft Tissue Rheumatism)、非関節リウマチ (Non articular Rheumatism)、慢性関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis)、原発性線維痛症 (PFS; Primary Fibromyalgia Syndrome)、二次性線維筋痛症 (Concomitant Fibromyalgia Syndrome)、特発性筋肉疼痛症 (Idiopathic Muscle Pain Syndrome)、慢性広範囲筋骨格痛 (Chronic Widespread Musculoskeletal Pain)、腰痛 (Lower Back Pain)、線維筋痛症を伴うライム病 (Lyme Disease)、全身性腱筋障害 (Generalized Tendomyopathy)、顎関節症 (TMJD; Temporomansibular Joint Disorder) 等があげられる。

[0036] アデノシンA<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用としては、例えばアデノシンA<sub>2A</sub> 受容体へ結合する、またはアデノシンのアデノシンA<sub>2A</sub> 受容体への結合を妨害もしくは予防的に阻害することにより、アデノシンが関与する生理作用の少なくともひとつを阻害、抑制または停止させる作用等があげられる。

アデノシンA<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物としては、アデノシンA<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物であれば特に限定されないが、例えばUS 5,484,920、US 5,703,085、WO 92/06976、WO 94/01114、US 5,565,460、WO 98/42711、WO 00/17201、WO 99/43678、WO 99/26627、WO 01/92264、WO 99/35147、WO 00/13682、WO 00/13681、WO 00/69464、WO 01/40230、WO 01/02409、WO 01/02400、EP 1054012、WO 01/62233、WO 01/17999、WO 01/80893、WO 02/14282、WO 01/97786、WO 03/032996、WO 03/048163、WO 03/049164、WO 03/049165等に記載の化合物があげられる。具体的には、例えば上記の式(I)、式(V)～(XXI)、式(XV-A)および式(XXI-A)で表される化合物(以下、それぞれ化合物(I)、化合物(V)～(XXI)、化合物(XV-A)および化合物(XXI-A)という)、(-)-(11S,2'R)- $\alpha$

-2-ピペリジニル-2,8-ビス(トリフルオロメチル)-4-キノリンメタノール等があげられる。  
中でも化合物(I)または(X)のようなキサンチン誘導体、化合物(V)、(VI)または(IX)のよ  
うな[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン誘導体、化合物(VII)または(VIII)のような[1,2,4]ト  
リアゾロ[1,5-a]ピリミジン誘導体等が好ましく、特に下記の化合物等が好ましい。

[0037] [化27]



[0038] 式(I)~(XXI)、式(XV-A)および式(XXI-A)の各基の定義において、

低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコシカルボニ  
ルおよび低級アルカノイルの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状  
の炭素数1~8のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプ  
ロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘ  
キシル、ヘプチル、オクチル等があげられる。

[0039] 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2~8のアルケニルが  
あげられ、具体的にはビニル、アリル、メタクリル、クロチル、3-ブテニル、2-ペンテニ  
ル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-オクテニル等が

あげられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2～8のアルキニルがあげられ、具体的にはエチニル、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル、2-ヘプチニル、2-オクチニル等があげられる。

[0040] シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～8のシクロアルキルがあげられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

シクロアルケニルとしては、例えば炭素数4～8のシクロアルケニルがあげられ、具体的にはシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル等があげられる。

[0041] ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリールがあげられ、具体的にはフェニル、ナフチル、アントリル等があげられる。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等があげられ、具体的にはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキソピリダジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、オキソオキサジアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、2-オキソベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、プリニル、ジベンゾフラニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル等があげられる。

[0042] 複素環基としては、例えば前記芳香族複素環基の定義であげた基に加え、脂環式複素環基があげられる。脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子およ



び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等があげられ、具体的にはピラニル、チオピラニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、オキサジアゾリニル、オキソラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル、オキソピペラジニル、2-オキソピロリジニル、ジオキソラニル、1,3-ベンゾジオキノリル、1,4-ベンゾジオキサニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピニル、ベンゾピラニル、ベンゾジヒドロピラニル、ペルヒドロジアゼピニル、ペルヒドロジアゾシニル、ペルヒドロジアゾニル等があげられる。

[0043] Aと隣接する2個の炭素原子が一緒になって形成される複素環としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性複素環、3～8員の環が縮合した二環または三環性で、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性複素環等があげられ、具体的にはピロール、ピラン、チオピラン、ピリジン、チアゾール、イミダゾール、ピリミジン、トリアジン、インドール、キノリン、ベンゾチアゾール、ピロリン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン等があげられる。

[0044] Aと隣接する隣接する2個の炭素原子が一緒になって形成される炭素環としては、例えば炭素数4～8のシクロアルケン等があげられ、具体的にはシクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン等があげられる。

隣接する炭素原子と一緒に形成される炭素環としては、例えば炭素数4～8のシクロアルカン、シクロアルケン等があげられ、具体的にはシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン等があげられる。

[0045] 置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルケニルおよび置換低級アルキニルにおける置換基(A)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の置換基があげられ、具体的にはヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、アミノ、ベンジルオキシ、フェノキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、シクロアルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基等があげられる。

[0046] 置換基(A)の例示であげたハロゲン、シクロアルキル、アリールおよび複素環基はそれぞれ前記と同義であり、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノおよびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義であり、ジ低級アルキルアミノの2個の低級アルキル部分は同一でも異なってもよい。

[0047] 置換基(A)の例示であげた置換アリールおよび置換複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の置換基があげられ、具体的には後記の置換基(C)の例示であげる置換基等があげられる。

置換基(A)の例示であげた置換低級アルコキシにおける置換基(a)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の置換基があげられ、具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、アジド、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル等があげられる。置換基(a)の例示であげたハロゲンは前記と同義であり、低級アルコキシおよび低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分は前記低級アルキルと同義である。

[0048] 置換アミノおよび置換カルバモイルにおける置換基(B)としては、同一または異なって置換数1または2の置換基があげられ、具体的には置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ等があげられる。

置換基(B)の例示であげた低級アルキルおよび低級アルコキシはそれぞれ前記と同義であり、置換基(B)の例示であげた置換低級アルキルおよび置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数1～3の置換基があげられ、具体的には前記置換基(a)の例示であげた置換基等があげられる。

- [0049] 置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、隣接する炭素原子と一緒に形成される置換炭素環、Aと隣接する2個の炭素原子と一緒に形成される置換炭素環、置換アリール、置換フェニル、置換ナフチル、置換複素環基、置換芳香族複素環基およびAと隣接する2個の炭素原子と一緒に形成される置換複素環における置換基(C)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、具体的にはヒドロキシ、ニトロ、アミノ、カルボキシ、スルホ、トリフルオロメチル、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、アロイル、アロイルオキシ、アリールアルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルコキシスルホニル、低級アルキルスルファモイル、ジ低級アルキルスルファモイル等があげられる。
- [0050] 置換基(C)の例示であげた低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルコキシスルホニル、低級アルキルスルファモイルおよびジ低級アルキルスルファモイルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、ハロゲン、低級アルケニルおよび低級アルキニルはそれぞれ前記と同義である。ジ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルカルバモイルおよびジ低級アルキルスルファモイルの2個の低級アルキル部分は、それぞれ同一でも異なってもよい。アリールおよびアリールオキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、アラルキルおよびアラルキルオキシのアラルキル部分としては、例えばベンジル、フェネチル等があげられる。アロイルおよびアロイルオキシのアロイル部分としては、例えばベンゾイル、ナフトイル等があげられる。アリールアルカノイルオキシのアリールアルキル部分としては、例えばベンジル、フェネチル等があげられる。
- [0051] 置換基(C)の例示であげた置換低級アルコキシおよび置換アリールにおける置換基(c)としては、同一または異なって例えば置換数1～3の、具体的には前記置換基(a)の例示であげた置換基等があげられる。

アデノシンA<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物の薬理学的に許容される塩としては、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等があげられる。

[0052] アデノシンA<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

[0053] 化合物(I)、化合物(V)～(XXI)、化合物(XV-A)および化合物(XXI-A)は、それぞれ例えば特公昭47-26516号公報、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、第34巻、p.1431(1991年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、第36巻、p.1333(1993年)、WO 92/06976、特開平6-211856号公報、特開平6-239862号公報、WO 95/23165、特開平6-16559号公報、WO 94/01114、WO 99/12546、WO 99/35147、US 5,484,920、US 5,703,085、WO 92/06976、WO 94/01114、US 5,565,460、WO 98/42711、WO 00/17201、WO 99/43678、WO 99/26627、WO 01/92264、WO 99/35147、WO 00/13682、WO 00/13681、WO 00/69464、WO 01/40230、WO 01/02409、WO 01/02400、EP 1054012、WO 01/62233、WO 01/17999、WO 01/80893、WO 02/14282、WO 01/97786、WO 03/032996、WO 03/048163、WO 03/049164、WO 03/049165等に記載された方法でまたはそれらに準じて製造することができる。各製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

[0054] 化合物(I)、化合物(V)～(XXI)、化合物(XV-A)、化合物(XXI-A)等のアデノシンA<sub>2A</sub>

受容体拮抗作用を有する化合物のそれぞれ塩を取得したいとき、化合物(I)、化合物(V)～(XXI)、化合物(XV-A)、化合物(XXI-A)等のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物がそれぞれ塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、化合物(I)、化合物(V)～(XXI)、化合物(XV-A)、化合物(XXI-A)等のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物をそれぞれ適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

[0055] また、化合物(I)、化合物(V)～(XXI)、化合物(XV-A)、化合物(XXI-A)等のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤に用いることができる。

化合物(I)、化合物(V)～(XXI)、化合物(XV-A)、化合物(XXI-A)等のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物の中には光学異性体等の立体異性体が存在し得るものもあるが、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物も本発明の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤に用いることができる。

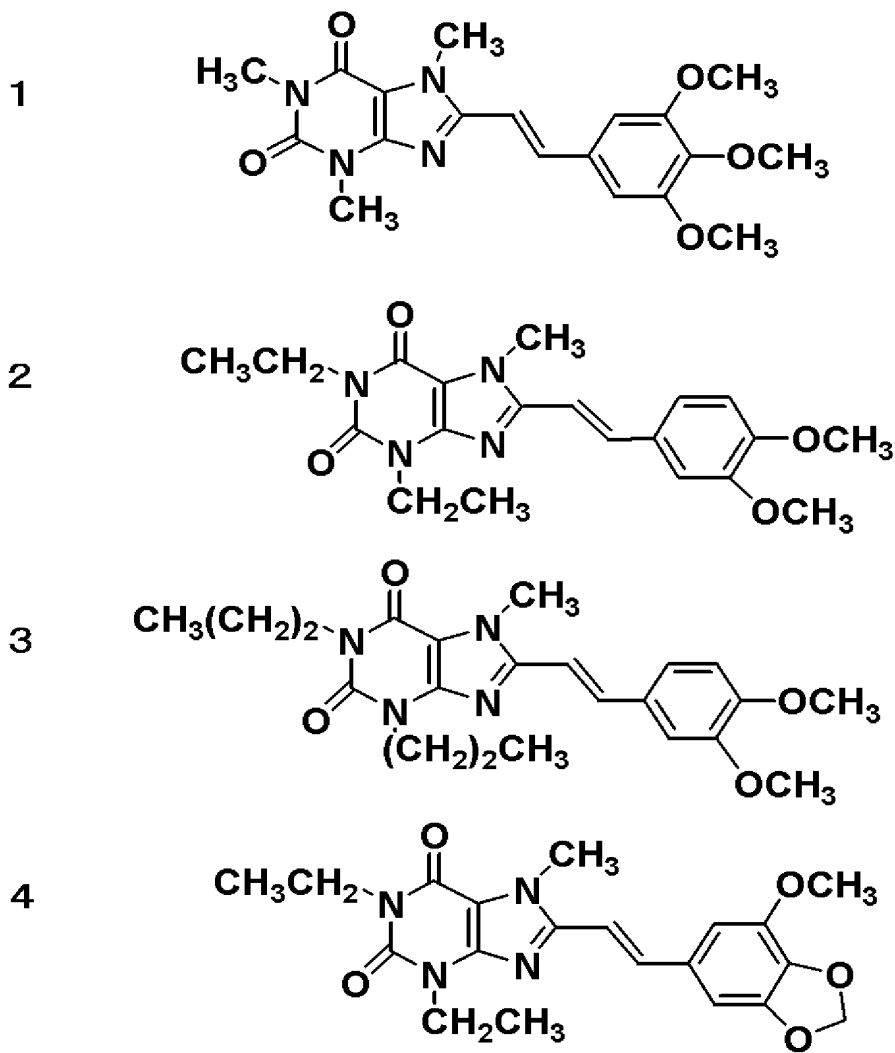
[0056] 化合物(I)の具体例を表1に示す。

[表1]

---

化合物番号

---



[0057] 以下に試験例により本発明の効果を具体的に説明する。

試験例1:ラット痛覚過敏モデルにおける疼痛改善作用

慢性筋骨格痛を呈する疾患のモデルとして知られているマッスル&ナーブ (Muscle & Nerve)、第24巻、p.37-46 (2001年)に記載の方法に若干の改良を加え、酸性生理食塩液誘発痛覚過敏モデルを作製した。

[0058] 試験には、雄性SD系ラット (Sprague-Dawley rat、試験開始時6週齢)を用いた。エ

ーテル麻酔下で、酢酸を用いてpH4に調整した生理食塩液100  $\mu$  Lを、ラットの右側腓腹筋に5日間隔で2回注射した。2回目の注射から10および11日後に、以下の試験を行った。なお下記の方法により痛覚閾値(g)を算出し、50%痛覚閾値が4g未満を示すラット(酸性生理食塩液誘発痛覚過敏ラット)を、1群6匹で試験に用いた。なお、正常ラットの痛覚閾値は11g前後であった。

上記で作成した酸性生理食塩液誘発痛覚過敏ラットをステンレス製のケージ(幅750×奥行210×高さ170mm)に入れ、少なくとも20分間環境に慣らした後、試験化合物の投与前(0時間とする)、投与の0.5時間後、1時間後、1.5時間後、2時間後および3時間後にそれぞれ痛覚閾値(g)を測定した。

試験化合物は0.5%メチルセルロース(0.5%MC)水溶液の懸濁液として用い、上記酸性生理食塩液誘発痛覚過敏ラットに5mL/kgの容量で経口投与した(試験化合物投与群)。別途、上記酸性生理食塩液誘発痛覚過敏ラットに、それぞれ0.5%MC水溶液のみを5mL/kgの容量で経口投与し、溶媒投与群とした。

[0059] 痛覚過敏の評価はvon Frey試験(von Frey test)により行い、結果を痛覚閾値(g)として示した。つまり、von Frey filament(商品名:touch test sensory evaluator、型番:model 58011)を用いて、酸性生理食塩液誘発痛覚過敏ラットの酢酸を注射された右側の足に機械的な触刺激を与え、足を引っ込める荷重を測定し、W. J. Dixonのup down法[アニュアル・レビュー・オブ・ファーマコロジー・アンド・トキシコロジー(Annual Review of Pharmacology and Toxicology)、第20巻、p.441-462(1980年)]に従って痛覚閾値(g)を算出した。その結果を図1に示す。

上記の結果、以下のことが判明した。

化合物2を経口投与した試験化合物投与群(5および10 mg/kg)において、溶媒投与群と比較して、酸性生理食塩液誘発痛覚過敏モデルで認められる痛覚閾値が大きく増加した。つまり、化合物2の投与により痛覚過敏が著しく改善された。

[0060] 試験例2:ラット痛覚過敏モデルにおける疼痛発症抑制作用

以下の実験は、試験例1に記載した方法に準じて行った。

試験は、雄性SD系ラット(Sprague-Dawley rat、試験開始時6週齢)を用い、1群10匹で行った。エーテル麻酔下で、酢酸を用いてpH4に調整した生理食塩液100  $\mu$  Lを、

ラットの右側腓腹筋に5日間隔で2回注射した。2回目の注射から30分後およびその後1日1回、合計10日間、試験化合物または溶媒を上記ラットに5mL/kgの容量で反復投与した。

試験化合物の投与は0.5%MC水溶液の懸濁液を用いて経口投与により行い(試験化合物投与群)、溶媒の投与は0.5%MC水溶液のみを用いて経口投与により行った(溶媒投与群)。

[0061] 最終投与の翌日に、試験例1に記載したvon Frey試験と同様にして、痛覚閾値(g)を測定した。測定は、上記ラットをステンレス製のケージ(幅750×奥行210×高さ170mm)に入れ、少なくとも20分間環境にならした後に行った。その結果を図2に示す。上記の結果、以下のことが判明した。

正常ラットで同様に痛覚閾値を測定した場合、痛覚閾値は11g前後であり、溶媒のみを反復投与した溶媒投与群では、痛覚過敏を発症したと認められる値まで痛覚閾値が大きく低下した。一方、化合物2(3mg/kg)を反復投与した試験化合物投与群ではこのような痛覚閾値の低下は認められず、痛覚過敏の発症が抑制された。

以上の試験例の結果から、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩は、発症した痛覚過敏を改善する効果および痛覚過敏の発症を抑制する効果を有することが判明した。つまり、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩は、慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤として有用であることが示唆された。

[0062] アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩はそのまままたは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量のアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を薬理学的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、例えば直腸投与、経口または非経口(皮下、静脈内および筋肉内を含む)等の投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理学的に許容される担体を使用できる。例えば懸濁剤およびシロップ剤のような経口液体調製物は、



水、シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。錠剤およびカプセル剤は、投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体が用いられる。

[0063] また、注射剤は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物等から成る担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤等として非経口的に投与することができ、その有効用量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、1～100mg／60kg／日、好ましくは1～20mg／60kg／日を一日一回または数回に分けて投与するのが適当である。

[0064] 以下に、実施例によって本発明の様態を説明する。

## 实施例 1

[0065] 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物1の40g、ラクトース286.8gおよび馬鈴薯でん粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵を持った打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

処方	化合物1	20	mg
----	------	----	----

ラクトース	143.4mg
馬鈴薯でん粉	30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
	200 mg

## 実施例 2

### [0066] カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製する。

化合物2の200g、アビセル995gおよびステアリン酸マグネシウム5gを常法により混合する。この混合物をカプセル充填機(Zanasi社製、LZ-64型)により、ハードカプセル4号(1カプセルあたり120mg容量)に充填し、カプセル剤(1カプセルあたり活性成分20mgを含有する)を得る。

処方	化合物2	20 mg
	アビセル	99.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
		120 mg

## 実施例 3

### [0067] 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

化合物3の1gを精製ダイズ油100gに溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2  $\mu$  mのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり活性成分2mgを含有する)を得る。

処方	化合物3	2 mg
	精製ダイズ油	200 mg
	精製卵黄レシチン	24 mg
	注射用グリセリン	50 mg

注射用蒸留水 1. 72mL

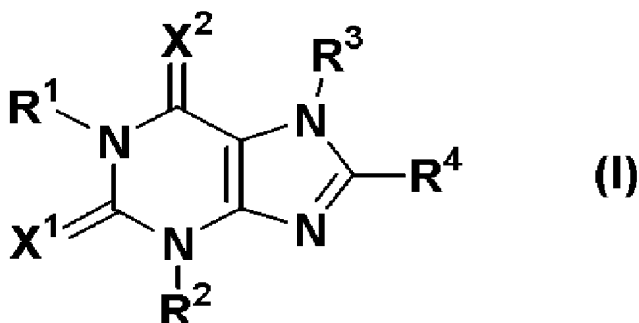
2. 00mL

### 産業上の利用可能性

[0068] 本発明により、例えばアデノシンA<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤等が提供される。

## 請求の範囲

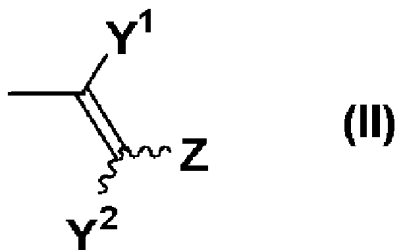
- [1] アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。
- [2] アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、キサンチン誘導体である請求の範囲[1]記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。
- [3] アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が、式(I)
- [化28]



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、

R<sup>4</sup>はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$  (式中、R<sup>5</sup>は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、nは0～4の整数を表す) または式(II)

[化29]



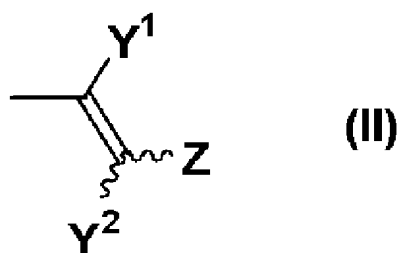
(式中、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、Zは置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す)を表し、

X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す]で表されるキサンチン誘導体である請求の範囲[1]記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[4] X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>が酸素原子である請求の範囲[3]記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[5] R<sup>4</sup>が式(II)

[化30]

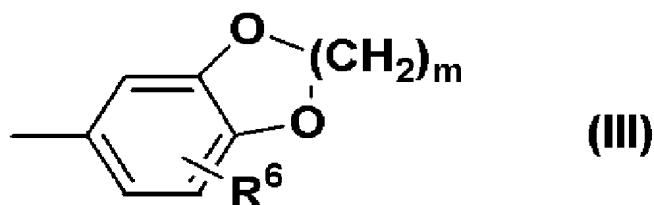


(式中、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>およびZはそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲[3]または[4]記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[6] Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>が水素原子である請求の範囲[5]記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[7] Zが置換もしくは非置換のアリールまたは式(III)

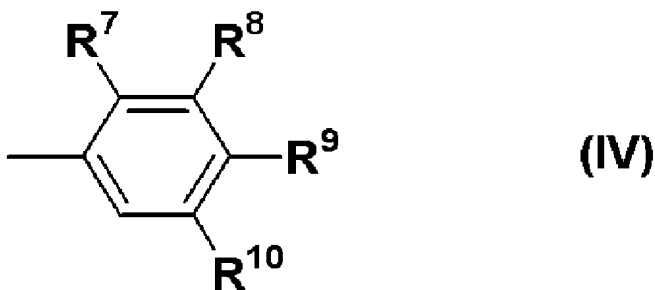
[化31]



(式中、R<sup>6</sup>は水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、mは1～3の整数を表す)である請求の範囲[5]または[6]記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

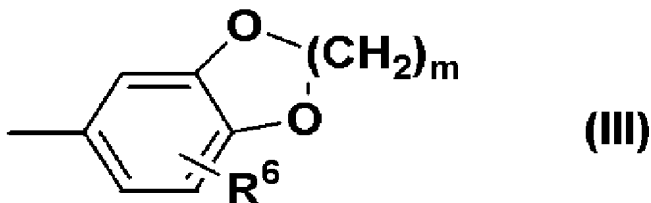
[8] Zが式(IV)

[化32]



(式中、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ の少なくとも一つは低級アルキルまたは低級アルコキシを表し、それ以外は水素原子を表し、 $R^{10}$ は水素原子または低級アルキルを表す) または式 (III)

[化33]



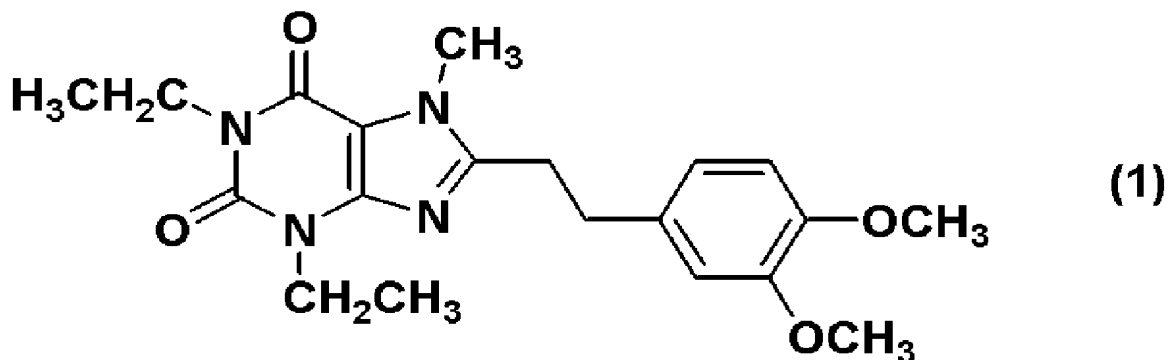
(式中、 $R^6$ および $m$ はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲[5]または[6]記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[9]  $R^1$ および $R^2$ がエチルである請求の範囲[3]～[8]のいずれかに記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[10]  $R^3$ がメチルである請求の範囲[3]～[9]のいずれかに記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[11] アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物が式(1)

[化34]



である請求項[1]記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[12] 慢性筋骨格痛を呈する疾患が線維筋痛症である請求の範囲[1]～[11]のいずれかに記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

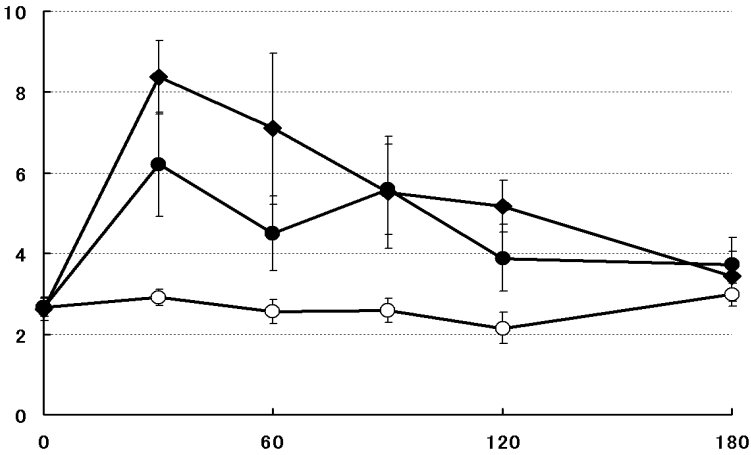
[13] 慢性筋骨格痛を呈する疾患が線維筋痛症に関連する疾患である請求の範囲[1]～[12]のいずれかに記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

[14] 線維筋痛症に関連する疾患が、結合組織炎、慢性疲労症、筋筋膜疼痛症、びまん性筋筋膜疼痛症、全身性結合組織炎、軟組織リウマチ、非関節リウマチ、慢性関節リウマチ、原発性線維筋痛症、二次性線維筋痛症、特発性筋肉疼痛症、慢性広範囲筋骨格痛、腰痛、線維筋痛症を伴うライム病、全身性腱筋障害および顎関節症から選ばれる疾患である請求の範囲[13]記載の慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤。

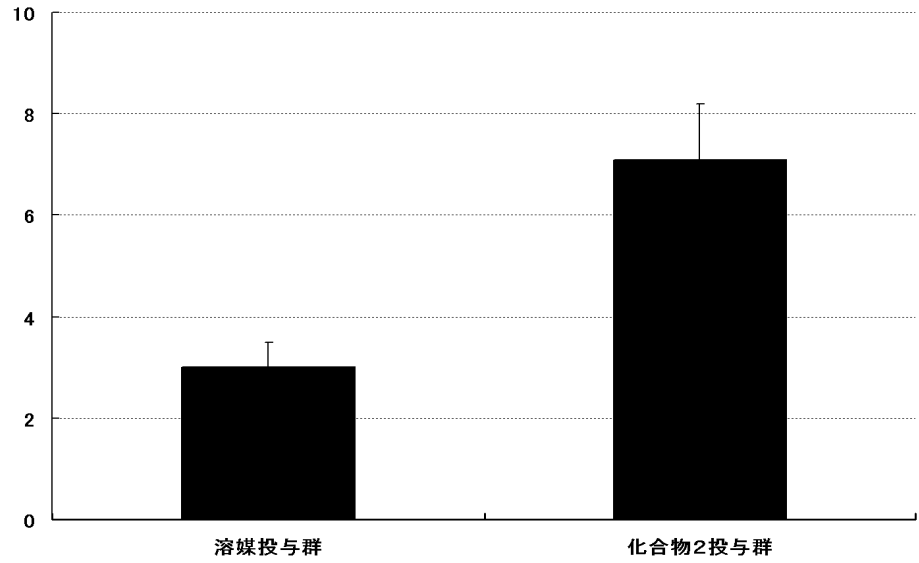
[15] アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とする慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療方法。

[16] 慢性筋骨格痛を呈する疾患の予防および／または治療剤の製造のための、アデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。

[図1]



[図2]





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006033

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 31/522, A61P3/00, 19/02, 19/04, 21/00, 29/00,  
43/00//C07D473/06, 473/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 31/522, A61P3/00, 19/02, 19/04, 21/00, 29/00,  
43/00//C07D473/06, 473/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 04/22450 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO LTD), 18 March, 2004 (18.03.04), Full text; CLAIM 13; P.1-2 & US 2004/22540 A1	1-14, 16
A	WO 04/16605 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO LTD), 26 February, 2004 (26.02.04), Full text; CLAIM 7; P.1-3 (Family: none)	1-14, 16
A	WO 03/4494 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO LTD), 16 January, 2003 (16.01.03), Full text; CLAIM 9; P.1-3 (Family: none)	1-14, 16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 July, 2005 (12.07.05)

Date of mailing of the international search report

02 August, 2005 (02.08.05)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006033

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/39451 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO LTD), 15 May, 2003 (15.05.03), Full text; CLAIM 8 & JP 2005-510508 A & US 2005/4134 A1 & EP 1441732 A1	1-14,16
A	MARTIN, PL et al., 'PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF THE A2A-ADENOSINE RECEPTOR AGONIST 2-[(CYCLOHEXYLMETHYLENE) HYDRAZINO]ADENOSINE (MRE-0470) IN THE RAT', DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, (1997), Vol.42, No.2, pages 76 to 85, full text, ABSTRACT	1-14,16
A	FUJIWARA Y. et al., 'INTERACTION OF CARBAMAZEPINE AND OTHER DRUGS WITH ADENOSINE (A1 AND A2) RECEPTORS.', PSYCHOPHARMACOLOGY, (1986), Vol.90, No.3, pages 332 to 335, full text, ABSTRACT	1-14,16
A	US 2003/92668 A1 (USA), 15 May, 2003 (15.05.03), Full text & US 6211165 B	1-14,16
A	WO 03/103675 A2 (ENDACEA INC), 18 December, 2003 (18.12.03), Full text; CLAIMS (Family: none)	1-14,16
A	WO 99/42093 A2 (UNIVERSITY OF VERGINIA), 26 August, 1999 (26.08.99), Full text; CLAIMS & US 6117878 A & AU 9928759 B	1-14,16

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006033

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 15 involves embodiments concerning methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/006033

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

<<With respect to scope of search>>

Claims 1 and 16 pertain to a preventive and/or therapeutic agent for chronic muscle/skeleton pains which contains as an active ingredient a compound having the desired property of "having antagonistic activity against an adenosine A2A receptor." The scope of each claim involves all compounds having such property. However, the compounds which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are considered to be limited to an extremely small part of the compounds claimed.

It is not obvious that what compound the term "a compound having antagonistic activity against an adenosine A2A receptor" means, and the range of compounds having such property cannot be specified even when the technical common sense at the time of the filing of this application is taken into account. Consequently, the claims do not comply also with the requirement of clearness in the meaning of Article 6 of the PCT. Therefore, a search was made with respect to the relationship between an adenosine A2A receptor antagonist and chronic muscle/skeleton pains and to a preventive and/or therapeutic agent for chronic muscle/skeleton pains which contains as an active ingredient the compound which is specifically described in the description and is specified in any of claims 3-11. No search was made with respect to the direct causal relationship between an adenosine A2A receptor antagonist or any of the compounds limited in claims 3-11 and the various diseases limited in claim 14.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup>

A61K45/00, 31/522, A61P3/00, 19/02, 19/04, 21/00, 29/00, 43/00 // C07D473/06, 473/12

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup>

A61K45/00, 31/522, A61P3/00, 19/02, 19/04, 21/00, 29/00, 43/00 // C07D473/06, 473/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 04/22450 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO LTD) 2004.03.18 文 献全体; CLAIM13、P.1-2 & US 2004/22540 A1	1-14, 16
A	WO 04/16605 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO LTD) 2004.02.26 文 献全体; CLAIM7、P.1-3 (ファミリーなし)	1-14, 16

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 07. 2005

国際調査報告の発送日

02. 8. 2005

国際調査機関の名称及びあて先  
日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保 元浩

4 C

8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/4494 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO LTD) 2003.01.16 文献全体 ; CLAIM9、P.1-3 (ファミリーなし)	1-14, 16
A	WO 03/39451 A2 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO LTD) 2003.05.15 文献全体 ; CLAIM8 & JP 2005-510508 A & US 2005/4134 A1 & EP 1441732 A1	1-14, 16
A	MARTIN, PL ET AL. 'PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY OF THE A2A-ADENOSINE RECEPTOR AGONIST 2-[(CYCLOHEXYLMETHYLENE) HYDRAZINO]ADENOSINE (MRE-0470) IN THE RAT.' DRUG DEVELOPMENT RESEARCH, (1997) VOL.42 NO.2 P.76-85 文献全体 ; ABSTRACT	1-14, 16
A	FUJIWARA, Y. ET AL. 'INTERACTION OF CARBAMAZEPINE AND OTHER DRUGS WITH ADENOSINE (A1 AND A2) RECEPTORS.' PSYCHOPHARMACOLOGY, (1986) VOL.90 NO.3 P.332-335 文献全体 ; ABSTRACT	1-14, 16
A	US 2003/92668 A1 (USA) 2003.05.15 文献全体 & US 6211165 B	1-14, 16
A	WO 03/103675 A2 (ENDACEA INC) 2003.12.18 文献全体 ; CLAIMS (ファミリーなし)	1-14, 16
A	WO 99/42093 A2 (UNIVERSITY OF VERGINIA) 1999.08.26 文献全体 ; CLAIMS & US 6117878 A & AU 9928759 B	1-14, 16

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲15は、治療による人体の処置方法に係る態様を含むものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                                  は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                                  は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## &lt;&lt; 調査の範囲について &gt;&gt;

請求の範囲 1、16 は、「アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体拮抗作用を有する」という所望の性質を有する化合物を有効成分とする慢性筋骨格痛の予防及び／又は治療剤に関するものである。そして、各請求の範囲は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎないものと認められる。

また、「アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体拮抗作用を有する化合物」とはいかなる化合物であるのか、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、各請求の範囲は、PCT 6 条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体のアンタゴニストと慢性筋骨格痛との関係について、及び、明細書に具体的に記載され、請求の範囲 3-11 のいずれかにおいて特定されている化合物を有効成分とする慢性筋骨格痛の予防／治療剤について行った。なお、アデノシン A<sub>2</sub>A 受容体のアンタゴニストもしくは請求の範囲 3-11 規定のいずれかの化合物と、請求の範囲 14 に規定される各種疾患との直接の因果関係については、調査を行わなかった。